



Corso di Studi in **FARMACIA** (DM 270) - a.a. **2019-20**

NOME INSEGNAMENTO: Chimica Organica

ANNO DI CORSO 2018-19 SEMESTRE Primo CFU 10

	Cognome Nome	Ruolo
Docente titolare del corso (A-E)	Luisi Renzo	PROFESSORE ASSOCIATO
Docente titolare del corso (F-N)	Degennaro Leonardo	Ricercatore Confermato
Docente titolare del corso (O-Z)	Vitale Paola	Ricercatore Confermato

Canale	e-mail	Telefono	Ubicazione
(A-E)	renzo.luisi@uniba.it	0805442762	Stanza 415/A, III piano
(F-N)	leonardo.degennaro@uniba.it	0805442251	Stanza 415/B, III piano
(O-Z)	paola.vitale@uniba.it	0805442734	Stanza 407, III piano

Programma del corso di insegnamento

Contenuti del Corso per argomenti:

Legame covalente e polare e forma delle molecole organiche: Richiami sul legame chimico. Strutture di Lewis e calcolo della carica formale. Risonanza. Ibridazioni sp^3 , sp^2 e sp del carbonio. Classificazione dei composti organici e panoramica dei loro gruppi funzionali.

Nomenclatura IUPAC e tradizionale e proprietà chimico fisiche di: alcani e cicloalcani, alogenuri alchilici, alcoli, tioli, eteri, solfuri, ammine, derivati carbonilici (aldeidi e chetoni), acidi carbossilici e loro derivati (alogenuri acilici, anidridi, esteri, ammidi, nitrili), derivati stabili dell'acido carbonico (uree, carbonati, carbammati).

Composti Aromatici ed Eteroaromatici: Coniugazione e delocalizzazione. Concetto di aromaticità, antiaromaticità, energia di risonanza. Ioni aromatici ed antiaromatici. Nomenclatura di benzeni mono-, di- e polisostituiti e dei principali composti eteroaromatici.

Isomeria costituzionale e conformazionale: Isomeria costituzionale negli alcani ed isomeria geometrica nei cicloalcani (requisiti). Differenza tra configurazioni e conformazioni. Conformazioni di alcani (etano, propano e butano): proiezioni di Newman (sfalsate, eclissate), a cunei e a cavalletto; diagrammi di energia potenziale. Cicloalcani: tensioni torsionali ed angolari per ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano ed equilibri conformazionali in cicloesani mono-, di- e polisostituiti. Composti biciclici condensati, a ponte e spiro: struttura e nomenclatura.

Chiralità e Stereoisomeria: Introduzione alla chiralità nella 1^a, 2^a, e 3^a dimensione. Chiralità e Stereogenicità: principi generali. Elementi di simmetria (centro, piano e assi

semplici di simmetria) e loro compatibilità con la chiralità. Molecole dissimmetriche ed asimmetriche. Enantiomeri e diastereoisomeri. Proiezioni di Fischer. Configurazioni relative (sistema D,L) ed assolute (sistema R,S e regole di priorità). Polarimetro ed attività ottica. Purezza ed eccesso enantiomerico. Risoluzione ottica di miscele racemiche. Stereoisomeria nei sistemi aciclici con due o più stereocentri: forme *treo*, *eritro*, *meso* e carboni "pseudoasimmetrici". Stereoisomeria nei sistemi ciclici. Enantiomeria e diastereoisomeria conformazionale nei cicloesani disostituiti. Isomeria geometrica negli alcheni (requisiti e nomenclatura E,Z). Attività ottica: requisiti. Molecole chirali in assenza di stereocentri: caso degli alleni chirali. Stereoisomeria nei sistemi condensati: caso della decalina.

Acidità e Basicità in Chimica Organica: Generalità. Fattori strutturali ed elettronici che influenzano l'acidità e la basicità dei composti organici: elettronegatività, energia di legame, ibridazione, effetti induttivi ($\pm I$), effetti coniugativi ($\pm M$). Basicità di alcoli, di alchil- ed arilammine in fase gassosa e in soluzione: relazione tra ΔG° e pK_a . Predizione della direzione degli equilibri in base ai valori di pK_a .

Introduzione ai meccanismi di reazione: Richiami di termodinamica: reazioni eso- e endoergoniche, eso- e endotermiche, relazione tra energia libera standard e costante di equilibrio. Richiami di cinetica: energia libera di attivazione, velocità, ordine e moleolarità di reazione, stadio limitante la velocità di reazione, postulato di Hammond, stato di transizione, intermedi di reazione.

Addizioni Elettrofile: *Alcheni:* struttura e reattività. Addizioni elettrofile ad alcheni (addizione ioniche di acidi alogenidrici: regioselettività, regola di Markovnikov, stabilità di carbocationi e loro trasposizioni; addizione di acqua ed alcoli; addizione di alogeni: regio- e stereoselettività; formazioni di aloidrine; significato di addizioni *sin* e *anti*). Ossimercuriazione-Riduzione ed Idroborazione-ossidazione di alcheni (regio- e stereoselettività). *Alchini:* struttura, polarizzabilità e acidità di alchini terminali. Addizioni elettrofile ad alchini: generalità (confronto tra carbocationi alchilici e vinilici); addizione di acidi alogenidrici ed alogeni (regio- e stereoselettività); idratazione "diretta" di alchini: tautomeria cheto-enolica. Calcolo dell'indice di insaturazione di un composto.

Ossidazioni e Riduzioni: Generalità sul significato e le convenzioni utilizzate relativamente alle reazioni "redox" in chimica organica. Idrogenazione catalitica degli alcheni e loro stabilità relativa a seconda del grado di sostituzione (calori di idrogenazione). Idrogenazione catalitica e chimica di alchini. Ossidazione di alcheni: epossidazione con peracidi; *sin*-ossidrilazione via $KMnO_4$ e OsO_4 "a freddo"; scissione ossidativa con $KMnO_4$ "a caldo"; ozonolisi e trattamento finale in condizioni ossidanti e riducenti. Scissione ossidativa di glicoli con acido periodico. Sintesi di alcoli con metalli attivi. Reattivo di Tollens. Utilità degli idruri complessi ($NaBH_4$ e $LiAlH_4$) nella sintesi di alcoli. Potenzialità del DIBAL-H. Riduzione del gruppo carbonilico a metilenico: riduzione di Wolff-Kishner, riduzione di Clemmensen.

Dieni Coniugati: Generalità: struttura e confronto di stabilità tra dieni isolati, coniugati e cumulati. Addizioni elettrofile: controllo cinetico e termodinamico.

Reazioni Radicaliche: Addizioni radicaliche di HBr ad alcheni. Alcani: combustione; alogenazione (regioselettività, principio di reattività-selettività nelle reazioni di clorurazione e bromurazione). Reazione di sostituzione in posizione allilica e benzilica: uso della NBS.



Sostituzione Nucleofila Alifatica Ionica e β -Eliminazioni: Generalità. Basicità e nucleofilicità. Meccanismi S_N1 e S_N2 : fattori che influenzano le loro velocità relative (struttura del substrato, concentrazione e reattività del nucleofilo, effetto del solvente, effetto del gruppo uscente). Meccanismi E1 ed E2 (requisiti stereoelettronici del substrato). Regioselettività: regola di Saytzeff ed eccezioni. Sommario della reattività: S_N2 , S_N1 , E1, E1cb, E2. Eliminazione nei sistemi ciclici. Sintesi di eteri da alcolati e alogenuri alchilici (sintesi di Williamson) e per disidratazione di alcoli. Conversione di alcoli in alogenuri alchilici: uso di $SOCl_2$ [in assenza (S_{Ni}), e in presenza di un'ammina 3^a], uso di PBr_3 . Saggio di Lucas. Conversione di alcoli in tosilati. Sintesi di epossidi via aloidine e reazioni di apertura dell'anello epossidico: condizioni basiche ed acide (regio- e stereochimica). I sali di ossonio e solfonio.

Reagenti Organometallici: Generalità. Reagenti organolitio ed organomagnesiaci (reagenti di Grignard): preparazione, limiti e potenzialità. Organocuprati: preparazione ed utilità nella sintesi organica.

Addizioni Nucleofile al Gruppo Carbonilico: Generalità sull'addizione di nucleofili al gruppo carbonilico di aldeidi e chetoni. Addizione di reagenti di Grignard. Addizione di acqua (stabilità dei dioli geminali e caso del cloraloio idrato). Addizione di alcoli: sintesi di emiacetali ed acetali (condizioni acide e basiche). Emiacetali ed acetali ciclici. Acetali come gruppi protettori. Addizione di ammine: sintesi di immine ed enammine. Addizione di HCN. Sintesi di idrazoni, fenilidrazoni, ossime.

Acidi carbossilici e loro derivati funzionali: Sostituzione Nucleofila Acilica: principi generali e reattività relativa dei vari derivati carbossilici (cloruri acilici, anidridi, esteri e ammidi). Sintesi di cloruri acilici per trattamento di acidi con $SOCl_2$ e loro trasformazione in: esteri, anidridi, chetoni, aldeidi e ammidi. Acidi carbossilici: sintesi per carbonatazione dei reattivi di Grignard. Anidridi: sintesi dell'acido acetilsalicilico. Esteri: idrolisi acida e basica (saponificazione), reazione di transesterificazione. Ammidi: idrolisi acida e basica. Idrolisi dei nitrili. Immidi e solfonammidi. Tioesteri: reattività; acetilcoenzima A.

Ammine: Sintesi per alchilazione di NH_3 , riduzione di nitrili, di azidi e nitrocomposti. Amminazione riduttiva. Sintesi di Gabriel di ammine primarie. Saggio di Hinsberg. Reazioni di ossidazione ed eliminazione di Cope. Eliminazione di Hofmann. Riarrangiamenti di Curtius e Hofmann.

Composti Carbonilici: Reazioni al Carbonio in α . Acidità di idrogeni in α al gruppo carbonilico. Tautomeria cheto-enolica acido e base-catalizzata (enoli ed enolati). α -Alogenazione di chetoni: catalisi acida e basica. Reazione aloformica. Enolati cinetici e termodinamici: utilità della LDA. Reazione e condensazione aldolica: catalisi acida e basica. Condensazione aldolica incrociata. Addizioni nucleofile a composti carbonilici α,β -insaturi: addizioni 1,2 e 1,4 (controllo cinetico e termodinamico). Utilità delle enammine nella sintesi organica: reazione di Stork (alchilazione "indiretta" in α di derivati carbonilici, sintesi di composti β -dicarbonilici). Condensazione di Claisen. Saponificazione di β -chetoesteri e decarbossilazione di β -chetoacidi. Sintesi acetoacetica. Sintesi malonica.

Sostituzione Elettrofila Aromatica (S_EAr): Generalità. *Reazioni di sostituzioni elettrofila aromatica:* alogenazione, nitratura, solfonazione, alchilazione e acilazione di Friedel-Crafts (limiti e utilità sintetiche). Effetto dei sostituenti sulla reattività di benzeni mono- e disostituiti:

gruppi attivanti e disattivanti, *o*- e *p*-orientanti, *m*-orientanti. Effetti elettronici $\pm I$ e $\pm M$ relativi a vari sostituenti e loro classificazione. Reazioni in posizione benzilica: alogenazione e ossidazione. *Fenoli*: sostituzione elettrofila aromatica su fenoli (alogenazione, nitratura e solfonazione). Carbossilazione dei fenoli: reazione di Kolbe-Schmitt. *Chinoni*: generalità. Accorgimenti sperimentali nella sintesi di derivati benzenici polisostituiti. *Sali di arendiazonio*: reazione di diazotazione ed utilità nella sintesi organica; reazione di Sandmeyer, sintesi di fluorobenzeni e reazione di deamminazione. Reazione di diazocopolazione: generalità ed effetto del pH; coloranti azoici. *Naftalene*: struttura, energia di risonanza e reattività. S_EAr su naftaleni: principi generali; effetto di sostituenti preesistenti sulla regioselettività di successive sostituzioni; reazioni di ossidazione di naftaleni sostituiti.

Sostituzione Nucleofila Aromatica: Principi generali. Meccanismo di addizione-eliminazione (S_NAr attivata) e di eliminazione-addizione (meccanismo benzinico): esempi.

Sistemi Eterociclici: Generalità, classificazione e nomenclatura dei principali eterocicli saturi, insaturi ed aromatici. Chinolina e isochinolina. Struttura, aromaticità, energia di risonanza, basicità, acidità e reattività verso S_EAr e S_NAr di eterocicli aromatici pentatomici (furano, pirrolo, tiofene, imidazolo), esatomici (piridina) e sistemi condensati corrispondenti (chinolina e isochinolina). S_EAr su piridine "attivate" (piridina *N*-ossido). Utilità della piridina nella catalisi nucleofila (esterificazione via DMAP). Reazione di Chichibabin. Utilità nella sintesi organica delle 2-amminopiridine: sali di piridindiazonio. Tautomeria nelle 2-idrossipiridine. Cenni su pironi, cationi pirilio, cumarine.

α -Aminoacidi, Polipeptidi e Proteine: *α -Aminoacidi*: generalità, struttura, classificazione, stereochimica, proprietà acido-base, punto isoelettrico, concentrazione delle varie specie presenti in soluzione al variare del pH, titolazione, sintesi di Strecker, risoluzione cinetica. *Polipeptidi e Proteine*: natura e geometria del legame peptidico, determinazione della struttura primaria di una proteina (scissione acida, cromatografia a scambio ionico, degradazione di Edman, reattivo di Sanger, utilità del BrCN e delle carbossipeptidasi). Struttura secondaria, terziaria e quaternaria di proteine: generalità.

Lipidi: Generalità e classificazione. Cere: generalità. Trigliceridi: struttura e proprietà, distinzione tra grassi ed olii, principali acidi grassi saturi e insaturi. Irrancidimento e indurimento degli olii. Vitamina E: ruolo antiossidante. Saponi: preparazione dei saponi naturali e loro proprietà detergenti. Detergenti sintetici (SDS, LAS). Fosfolipidi (lecitine, cefaline e plasmalogeni). Sfingolipidi (sfingomieline, cerebrosidi, gangliosidi). Lipidi steroidei: generalità, struttura e stereochimica, colesterolo.

Carboidrati: *Monosaccaridi*: struttura, nomenclatura, proprietà chimico-fisiche e stereochimica dei più comuni aldosi e chetosi. Reazioni di riduzione: uso di $NaBH_4$ nella formazione di alditoli. Reazioni di ossidazione: uso di Br_2 e dei reattivi di Tollens e Fehling nella formazione di acidi aldonici e di HNO_3 nella formazione di acidi aldarici. Utilità del periodato nella degradazione ossidativa di un monosaccaride. Formazione e utilità degli osazoni. Sintesi di Kiliani-Fischer modificata e degradazione di Ruff. Proiezioni di Haworth: strutture furanosiche e piranosiche. Mutarotazione e potere riducente di uno zucchero. Sintesi di O-glicosidi. Effetto anomero. *Disaccaridi*: maltosio, cellobiosio, lattosio e saccarosio. *Polisaccaridi*: amido (amilosio e amilopectina), glicogeno, cellulosa, chitina.



Testi consigliati:

- 1) PAULA YURKANIS BRUICE, Chimica Organica, EdiSES, III ed., 2017, ISBN: 9788879599351.
- 2) M. LOUDON, Chimica Organica, EdiSES, 2010, ISBN: 9788879595520.
- 3) T. W. GRAHAM SOLOMONS, CRAIG B. FRYHLE, Chimica Organica, Zanichelli, 2008.
- 4) W. H. BROWN, C. S. FOOTE, B. L. IVERSON, Chimica Organica, EdiSES, V Ed., 2015, ISBN: 9788879598309.
- 5) B. Botta, Chimica Organica Essenziale, 2 Ed., Edi-Ermes, 2018, ISBN: 8870515338.

Eserciziari:

- 1) T. W. GRAHAM SOLOMONS, C. B. FRYHLE, R. G. JOHNSON, La Chimica Organica Attraverso gli Esercizi (seconda edizione), Zanichelli, 2010.
- 2) M. V. D'AURIA, O. T. SCAFATI, A. ZAMPELLA, Guida Ragionata allo Svolgimento di Esercizi di Chimica Organica (quarta edizione), Loghia, 2017, ISBN: 8895122410.

Tipo di esame

Esame finale: l'esame consiste in una preliminare prova scritta di ammissione al colloquio orale in cui lo studente è invitato a dimostrare di: a) essere in possesso delle conoscenze teoriche di base della chimica organica; b) essere in grado di risolvere alcuni esercizi relativi alla reattività e alle trasformazioni dei più comuni gruppi funzionali; c) formulare plausibili meccanismi di reazione; d) proporre metodologie di sintesi per semplici molecole "target".